

Pellicori, P. and Carubelli, V. (2017) Terapia diuretica nell'insufficienza cardiaca cronica: evidenze, esperienze, prospettive = Diuretic treatment in patients with chronic heart failure: evidences, experiences, and current perspectives. *Giornale Italiano di Cardiologia*, 18(2), pp. 129-138. (doi:[10.1714/2663.27298](https://doi.org/10.1714/2663.27298))

This is the author's final accepted version.

There may be differences between this version and the published version. You are advised to consult the publisher's version if you wish to cite from it.

<http://eprints.gla.ac.uk/154738/>

Deposited on: 08 March 2018

Diuretic treatment in patients with chronic heart failure: evidences, experiences and current perspectives.

Terapia diuretica nell'insufficienza cardiaca cronica: evidenze, esperienze, prospettive

Pierpaolo Pellicori[#], Valentina Carubelli^{*}

[#]Academic Cardiology Unit, Hull York Medical School, University of Hull, Castle Hill Hospital, Cottingham UK

^{*} Dipartimento di specialità medico-chirurgiche, scienze radiologiche e sanità pubblica, Università degli Studi di Brescia, Brescia, Italy.

Autore corrispondente

Pierpaolo Pellicori

Academic Cardiology Unit,

Hull York Medical School, University of Hull

Castle Hill Hospital,

Cottingham UK

HU16 5JQ

E-mail: pierpaolo.pellicori@hey.nhs.uk

English abstract

Congestion is a fundamental clinical sign in patients with chronic heart failure (CHF). Diuretics are the mainstay treatment for congestion but, so far, no randomised trial has ever shown any beneficial effect of diuretics on mortality in patients with CHF. It is also unclear how and when diuretics should be up, or down titrated, or when their use can be safely stopped. In this review, we discuss current evidence regarding the clinical use of diuretics. We also highlight the need of more clinical trials to explore the short and long term safety, efficacy and clinical benefits of different classes of diuretics, used alone or in combination, in patients with CHF.

Italian abstract

La congestione è un segno clinico fondamentale nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica (ICC), ed i diuretici ne rappresentano il trattamento cardine. Tuttavia, fino ad oggi, non esiste nessun trial randomizzato che abbia mostrato un effetto benefico dei diuretici sulla mortalità di questi pazienti. Inoltre, non è chiaro come e quando il clinico debba incrementarne o diminuirne la dose, o quando i diuretici possano esser sospesi senza troppi rischi per il paziente. In questa review vengono descritte le attuali evidenze riguardanti l'uso clinico dei diuretici, rimarcando la necessità di futuri trial clinici che esplorino la sicurezza, l'efficacia ed il beneficio clinico di diverse classi di diuretici in pazienti con ICC.

Chiave di lettura

Ragionevoli certezze. I diuretici dell'ansa, incrementando la diuresi, hanno effetti rapidi e positivi sull'emodinamica cardiovascolare, sui sintomi e sui segni clinici nella maggior parte dei pazienti congesti con insufficienza cardiaca cronica (ICC) a funzione sistolica ventricolare sinistra ridotta (HFrEF). I diuretici migliorano in maniera quasi immediata anche i sintomi dei pazienti con ICC a funzione sistolica ventricolare sinistra preservata (HFpEF). Naturalmente, i diuretici dell'ansa vanno anche considerati farmaci salvavita in quei pazienti ricoverati con edema polmonare.

Aspetti controversi. Nonostante circa l'80% dei pazienti con ICC assuma diuretici dell'ansa, nessun trial ne ha mai dimostrato la loro sicurezza e/o gli effetti sulla mortalità se assunti per lunghi periodi di tempo. La prescrizione del diuretico è a tutt'oggi largamente affidata al giudizio soggettivo del medico guidato dai segni clinici e dai sintomi riferiti dal paziente, non sempre attribuibili a disfunzione emodinamica. Inoltre, non è sufficientemente chiaro quando sia opportuno incrementare la dose del diuretico dell'ansa, se questa sia la più efficace strategia o se sia meglio, ad esempio, l'uso alternativo di diverse classi di diuretici. Resta inoltre da chiarire quando, ed in quali pazienti, i diuretici possono essere ridotti, ed eventualmente interrotti, in maniera sicura.

Prospettive. Una misurazione più obiettiva dello stato di congestione (ad esempio mediante la valutazione dei livelli circolanti di peptidi natriuretici, o del diametro della vena cava inferiore con ecografia) potrebbe permettere l'identificazione di quei pazienti a più elevato rischio nei quali differenti strategie diuretiche dovrebbero essere testate, mediante trial clinici randomizzati, per valutare l'effetto di singole classi di diuretici, a basse o alte dosi, e della loro combinazione, sullo stato clinico dei pazienti stessi e sull'outcome a lungo termine.

Introduzione

La congestione è un segno clinico fondamentale nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica (ICC); la sua presenza è associata ad una prognosi severa sia nei pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta (HFrEF) che preservata (HFpEF).(1) I diuretici hanno un ruolo cardine nella terapia della congestione e circa l'80% dei pazienti affetti da ICC arruolati in recenti registri o trials clinici ne fa un uso quotidiano (Tabella 1).(2, 3) Le linee guida Europee raccomandano l'uso dei diuretici solo per il sollievo di sintomi, come la dispnea, o segni clinici, come l'edema periferico(4). Il loro uso e, soprattutto, il loro dosaggio restano a tutt'oggi largamente dettati da valutazioni soggettive, anche per l'ovvia mancanza di studi randomizzati prospettici che ne possano guidare un più' corretto utilizzo. E' quindi necessario identificare nuove strategie che permettano di quantificare il grado di congestione, in maniera che il trattamento diuretico nei pazienti con ICC possa esser ottimizzato e personalizzato in maniera oggettiva.

Come e perché valutare la congestione.

La presenza clinica di congestione in un paziente con ICC non solo contribuisce ad un numero elevato di ricoveri e ad una prognosi infausta, ma è anche una causa importante dell'origine e della severità dei sintomi di scompenso cardiaco.(5) Il sovraccarico di fluidi ha anche un impatto sulla funzione d'organo. La presenza di congestione a livello splancnico riduce la funzionalità epatica e favorisce il possibile sviluppo di ascite, che può aumentare lo stato di malessere e sofferenza del paziente. La congestione inoltre può causare, o aggravare, comorbidità frequentemente coesistenti nel paziente con ICC, come l'insufficienza renale o l'anemia, con conseguente ulteriore peggioramento dei sintomi e della disfunzione cardiaca di base.(6-9) In particolare, è ben noto il ruolo della congestione venosa nella patogenesi e

nella progressione della cosiddetta sindrome cardiorenale, determinando un incremento riflesso delle pressioni intra-glomerulari e quindi portando nel lungo termine ad una perdita della funzione d'organo.(10)

Attualmente la sfida più grande che il medico deve affrontare è l' identificazione e quantificazione della congestione. La valutazione clinica dello stato di congestione non è così semplice quanto si possa pensare, anche perché il medico odierno preferisce affidarsi sempre più spesso ad una vasta e complessa tecnologia diagnostica, con conseguente declino delle proprie capacità semeiotiche.(11) L'accumulo cronico di fluidi è un processo graduale,(12) ed è sempre più raro, al giorno d'oggi, assistere alla presenza di un imponente e generalizzato accumulo di liquidi (anasarca) in un paziente con ICC. Al contrario, una porzione non trascurabile di pazienti ha congestione emodinamica in assenza di una clinica manifesta, (13-15) ed è frequente che lo scompenso cardiaco non venga diagnosticato anche in presenza di marcata dispnea da sforzo, in modo particolare nel paziente anziano.(16) Inoltre, segni cardine di ICC, come ad esempio la presenza di edemi declivi o crepitii polmonari, sono caratterizzati da un alto grado di aspecificità, potendo riconoscere varie cause, non sempre ascrivibili ad una compromessa funzione cardiaca.(17)

Questa difficoltà nell'identificare e quantificare adeguatamente la congestione è stata oggetto in anni recenti di un grande dibattito in ambito scientifico e nel 2010 una task force della Società Europea di Cardiologia ha pubblicato un documento di consenso a riguardo. In tale documento veniva sottolineato come sintomi, quali la dispnea (a riposo o da sforzo) e l'ortopnea, e segni clinici, quali la distensione jugulare, la presenza di crepitii polmonari e di

edema periferico, rappresentano i criteri clinici fondamentali nella valutazione del grado di congestione nel paziente con ICC, ai quali bisognerebbe rivolgere maggior attenzione.(13)

In particolare, il rilevamento all'esame obiettivo di un'elevata pressione giugulare è il segno clinico più importante ed affidabile per individuare i pazienti con sovraccarico emodinamico ad alto rischio di mortalità, (18) anche se un'attenta valutazione della pressione giugulare richiede indubbia esperienza e capacità da parte del clinico.(19, 20) Una metodica di recente sviluppo per stimare la pressione venosa centrale risiede nella misurazione diretta mediante ultrasuoni del diametro della vena giugulare interna (VGI) e delle sue variazioni con l'attività respiratoria (Figura 1): una distensione del diametro di base della VGI, ed una sua ridotta escursione durante la manovra di Valsalva, identificano infatti quei pazienti con più severa congestione e disfunzione emodinamica,(21) a rischio più elevato di ricoveri per scompenso o morte.(22)

Anche la misurazione del diametro della vena cava inferiore e/o della sua collassabilità inspiratoria mediante ecografia può essere usata per stimare la pressione atriale destra,(23) conferendo non solo informazioni sullo stato della volemia ma anche importanti informazioni prognostiche, complementari a quelle ottenute clinicamente ed a prescindere dalla frazione di eiezione del ventricolo sinistro.(24-27)

Recenti evidenze confermano come anche la rilevazione mediante ultrasuoni delle linee-B, o comete polmonari, sia un metodo veloce ed affidabile per identificare quei pazienti con ICC congesti ad elevato rischio di prognosi avversa.(28, 29)

I peptidi natriuretici (NPs) cardiaci vengono prodotti dal miocardio in risposta ad elevate pressioni di riempimento ventricolare e rappresentano un fisiologico meccanismo corporeo di difesa contro lo sviluppo di congestione.(30, 31) La rilevazione di bassi livelli circolanti di

NPs rassicura il paziente con ICC sul rischio di sviluppare avversi eventi futuri, mentre elevati livelli plasmatici sono indice di congestione emodinamica e suggeriscono una prognosi avversa sia per i pazienti con ICC a funzione sistolica ventricolare ridotta che preservata.(32) Non bisogna comunque dimenticare che i disturbi del ritmo (in particolar modo la fibrillazione atriale) o della funzionalità renale, l'età e l'indice di massa corporea possono influenzare in maniera sostanziale l'interpretabilità dei livelli plasmatici di NPs.(33)

Nel corso degli ultimi anni diversi studi hanno testato l'ipotesi che una terapia guidata dai livelli di NPs potesse migliorare il decorso clinico nel lungo termine. Dopo una serie di studi con risultati controversi, una recente *individual-patient* meta-analisi ha dimostrato come questo approccio potrebbe conferire un vantaggio prognostico in termini di mortalità per tutte le cause nei pazienti con ICC di età <75 anni (HR 0.62 [0.45–0.85]; p=0.004), mentre la sua efficacia è decisamente ridotta nel paziente più anziano, nel quale l'ottimizzazione terapeutica è spesso limitata dalla tolleranza emodinamica e dalla presenza di comorbidità.(30, 34)

Anche dispositivi impiantabili hanno il ruolo potenziale di informare sulla presenza o meno di aumentati livelli di liquidi intra o extravascolari; l'impedenza a livello toracico, o la misurazione diretta delle pressioni in atrio sinistro o nell'arteria polmonare sono alcune delle potenziali variabili che possono fornire informazioni sullo stato di congestione del paziente con ICC e di cui è ipotizzabile un crescente sviluppo ed uso nel prossimo futuro per questi scopi.(35, 36)

Il ruolo dei diuretici nel paziente con ICC

Se la congestione è uno dei problemi principali nel management clinico del paziente con ICC,

i diuretici sono il trattamento chiave per alleviare segni e sintomi legati alla congestione stessa.

Nonostante l'impiego clinico dei diuretici per il trattamento dello scompenso cardiaco risalga a circa un secolo addietro, è sorprendente come al giorno d'oggi esista una considerevole esiguità di dati che possano guidarne l'uso da parte del medico in maniera oggettiva, e non soggettiva.(37) È solo convenzione, infatti, prescrivere dosi di diuretici sufficienti ad eliminare segni ed a migliorare i sintomi del paziente con ICC, a cui spesso però non fa seguito un tentativo di riduzione, o di interruzione degli stessi, quando l'emodinamica cardiovascolare è migliorata e/o quando il desiderato stato volemico è stato raggiunto. L'implementazione di regimi diuretici flessibili basati sul monitoraggio quotidiano del peso corporeo, sistemi di telemonitoraggio e di follow-up da parte di personale specializzato oppure l'uso di *devices* per il monitoraggio dell'impedenza toracica o della pressione arteriosa polmonare, hanno rappresentato le più importanti innovazioni nell'ambito del miglioramento delle strategie diuretiche nei pazienti con ICC, anche se hanno ottenuto risultati spesso controversi negli studi clinici.(38-42)

E' anche noto che un uso inappropriato e/o prolungato dei diuretici, soprattutto ad alte dosi, può contribuire all'attivazione dei sistemi renina-angiotensina-aldosterone (sRAA) e simpatico, con possibili effetti deleteri sulla funzione renale e, nel lungo termine, sulla funzione cardiaca stessa.(43, 44)

La resistenza alla terapia diuretica rappresenta uno dei maggiori limiti alla terapia nel paziente con ICC avanzata. Tale fenomeno implica un progressivo incremento del dosaggio di diuretico dell'ansa per mantenere un'adeguata diuresi e natriuresi e comporta inoltre una

riduzione della risposta alla dose di picco. Numerosi meccanismi contribuiscono allo sviluppo di questo fenomeno e comprendono il ridotto assorbimento dei diuretici somministrati per via orale a causa della congestione splancica, l'attivazione del sRAA e della vasopressina, l'ipertrofia nefronica e l'attivazione di feed-back intrarenali che contribuiscono alla ritenzione di sodio e conseguentemente di fluidi a diversi livelli del nefrone.(15) Recentemente diverse misure sono state proposte per valutare la resistenza e la risposta alla terapia diuretica e sono state studiate in coorti di pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto. Fondamentalmente, sono proposti in letteratura due approcci, uno basato sulla variazione del peso per dose di furosemide assunta ed il secondo basato sulla diuresi per dose di furosemide.(45) Sebbene entrambe queste misure abbiano mostrato una buona correlazione con la severità della malattia e con la prognosi, studi futuri dovranno investigare se tali approcci possano essere applicabili anche nell'ambito del paziente affetto da ICC.

Uso dei diuretici in pazienti affetti da ICC con disfunzione sistolica.

Diverse classi di diuretici sono usati nei pazienti con ICC (Figura 2); i diuretici dell'ansa (furosemide, torasemide e bumetanide) sono quelli prescritti più frequentemente (Tabella 1 e 2). I diuretici dell'ansa agiscono inibendo il cotrasportatore Na-K-Cl posto sul tratto ascendente dell'ansa di Henle, con conseguente incremento della diuresi. Piccoli e datati studi, risalenti a circa trenta anni fa, hanno dimostrato effetti positivi dei diuretici dell'ansa sulla performance cardiaca, sull'emodinamica cardiovascolare e sui sintomi dei pazienti affetti da ICC a funzione ventricolare ridotta.(46, 47) **Altri piccoli studi sono al momento in corso per valutare la farmacocinetica e farmacodinamica di nuove formulazioni ed innovative modalità di somministrazione (tra cui quella sottocutanea o inalatoria) di furosemide in pazienti ambulatoriali con ICC (tabella 3).**

Tuttavia, nessun trial randomizzato ha mai valutato gli effetti dei diuretici dell'ansa sulla mortalità, anche se una meta-analisi, che ha incluso 3 piccoli trial ed un numero esiguo di pazienti (n=202 in totale), ha mostrato che la terapia con diuretici conferiva, rispetto a placebo, un rischio minore di mortalità oltre che di ricovero per scompenso (2 trial inclusi per un totale di 169 pazienti).(48, 49)

In maniera diametralmente opposta, studi retrospettivi hanno evidenziato come esista una associazione diretta tra mortalità e dose crescente di diuretici dell'ansa prescritta ai pazienti con ICC. Domanski e colleghi, utilizzando dati relativi a più di 6000 pazienti con disfunzione sistolica arruolati nel SOLVD trial, dimostrarono che il rischio di ospedalizzazione o morte per scompenso era più elevato tra coloro i quali assumevano diuretici non risparmiatori di potassio piuttosto che nei pazienti che non assumevano affatto diuretici.(50) In una sotto-analisi del DIG (Digitalis Investigation Group) trial, in particolare, è stato osservato un incremento della mortalità per tutte le cause (RR 1.31; 95% CI 1.11 - 1.55; p=0.002) e delle riospedalizzazioni per scompenso (RR 1.37; 95% CI 1.13 - 1.65; p=0.001) nei pazienti con ICC che assumevano diuretici, indipendentemente da fattori confondenti quali la severità dell' ICC e la terapia concomitante.(49) In una analisi post-hoc di un altro trial clinico, il PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation), che arruolò 1153 pazienti con scompenso cardiaco avanzato, Neuberg e colleghi dimostrarono che elevate dosi di diuretico da solo o in associazione al metolazone, erano predittori indipendenti di mortalità.(51) Simili risultati furono dimostrati anche in una coorte di più di 1300 pazienti con frazione di eiezione <40% arruolati in un unico centro universitario; Eshaghian e colleghi dimostrarono che i pazienti che assumevano dosi quotidiane maggiori di 160 mg di furosemide avevano una mortalità ad un anno più di 3 volte superiore a coloro i quali

necessitavano di dosi giornaliere di furosemide comprese tra 0 e 40 mg.(52)

In questo ultimo studio, e rispetto a coloro i quali assumevano nessuna o dosi ridotte di diuretico, i pazienti che assumevano dosi più elevate di diuretico avevano diametri del ventricolo sinistro maggiori, una più bassa frazione di eiezione del ventricolo sinistro, e più elevate pressioni di incuneamento polmonari. Resta dunque da chiarire se alte dosi di diuretico possano essere piuttosto considerate un marker di malattia più severa, e dunque necessitante di una terapia diuretica più aggressiva, o se la relazione diretta tra dose di diuretici e mortalità sia anche attribuibile ad un effetto indesiderato diretto del diuretico somministrato per lungo tempo.

I benefici clinici legati all'assunzione del diuretico sono infatti controbilanciati da una attivazione del sRAA, ed è prassi corrente, indicata anche dalle Linee Guida europee, utilizzare la più bassa dose di diuretico necessaria a mantenere lo stato di euvoemia nel paziente con ICC. L'interruzione del diuretico dell'ansa in pazienti con ICC può avere conseguenze serie, come il sovraccarico acuto di volume e l'incremento dei livelli di NPs,(53) seguiti da un peggioramento dei segni e sintomi (in genere nelle prime 4 settimane dall'interruzione) tale da richiedere, con elevata frequenza, la reintroduzione della terapia precedente o addirittura il trattamento per via endovenosa.(54) Alcuni piccoli studi hanno cercato di identificare quei pazienti nei quali la sospensione della terapia diuretica possa essere ben tollerata. È verosimile infatti che una percentuale di pazienti con ICC tra il 30 ed il 70% sia in grado di tollerare tale intervento, in particolar modo i soggetti con frazione di eiezione ventricolare sinistra non severamente ridotta ($FE > 27\%$), o coloro che ne assumono basse dosi giornaliere (≤ 40 furosemide mg), al prezzo di una probabile elevazione dei livelli

circolanti di natriuretici plasmatici.(55, 56) È tuttavia da sottolineare che ad oggi non è noto se questo approccio influenzi in maniera significativa l'outcome dei pazienti a lungo termine.

Resta anche da considerare se l'aggiunta di un diuretico nell'ansa in un paziente libero da congestione clinica possa produrre alcun beneficio. Francis e colleghi mostrarono come l'iniezione intravenosa di furosemide (alla dose di 1.3 ± 0.6 mg/kg di peso corporeo) in pazienti con ICC privi di congestione severa provocava acute conseguenze emodinamiche avverse, come un aumento delle pressioni di riempimento ventricolare sinistro ed una caduta della gittata sistolica, dovute ad un aumento della renina plasmatica, seguite da un graduale miglioramento dei parametri emodinamici solo nelle ore successive.(44) In un più recente studio di Gupta e colleghi, l'uso prolungato dei diuretici dell'ansa (per 3 mesi) in soggetti con ICC senza congestione clinica, ed in cui il sistema neuro-ormonale era antagonizzato dall'uso di ACE-I e betabloccanti, non ha mostrato alcun beneficio su capacità di esercizio e qualità di vita. Inoltre, l'uso cronico di diuretico aveva diminuito la pressione arteriosa sistolica e diastolica, aumentato i livelli circolanti di renina e peggiorato la funzionalità renale, ma senza alcun effetto significativo sui NPs.(57)

La torasemide può rappresentare un'alternativa, anche se attualmente è spesso un trattamento di seconda linea, in pazienti resistenti alla furosemide. Attualmente la torasemide è relativamente poco utilizzata nella pratica clinica, sebbene dal punto di vista farmacologico potrebbe presentare dei vantaggi rispetto alla furosemide, in particolare una maggiore biodisponibilità dopo assunzione per via orale. Recenti evidenze suggeriscono che la torasemide abbia anche proprietà antifibrotiche attivando enzimi coinvolti nel clivaggio del procollagene di tipo I.(58, 59) Lo studio TORIC (TOrasemide In Congestive Heart Failure) suggeriva una minore frequenza di ipokaliemia e migliore sopravvivenza in pazienti affetti da

ICC trattati con torasemide (10 mg/giorno) rispetto a quelli che assumevano furosemide (40 mg/giorno),(60) mentre altri studi osservazionali hanno sottolineato come l'uso della torasemide sia generalmente riservato ai pazienti più gravi, con outcomes peggiori nel lungo termine.(61, 62) Una recente sotto-analisi dello studio ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure), che ha incluso 4177 pazienti dimessi con diuretici dell'ansa dopo un ricovero, ha confermato che i pazienti trattati con torasemide (13%) presentavano un profilo di rischio maggiore (più bassa frazione di eiezione del ventricolo sinistro, più elevati valori di creatinina e NPs) rispetto a coloro che avevano ricevuto furosemide, tuttavia il trattamento con torasemide era associato ad una riduzione non significativa di mortalità e riospedalizzazioni per scompenso cardiaco a 30 e 180 giorni.(63) Tali risultati dovranno trovare conferma in futuri studi randomizzati.

Il trattamento della congestione con i diuretici dell'ansa non è sempre garanzia di completo successo. Nei pazienti che non rispondono a dosi elevate di diuretico dell'ansa, l'aggiunta di un tiazidico è una valida alternativa per indurre una più marcata diuresi. La combinazione diuretico dell'ansa/tiazidico favorisce un'azione sinergica degli stessi secondo una teoria, chiamata blocco sequenziale del nefrone, introdotta circa mezzo secolo anni fa.(64) I tiazidici, infatti, agiscono inibendo il cotrasportatore Na/Cl posto a livello del tubulo convoluto distale. Il metolazone è stato tradizionalmente considerato come alternativa primaria per potenziare la diuresi nei pazienti con ICC resistenti ad elevate dosi di diuretico dell'ansa, tuttavia anche l'uso di bendrofluazide può avere una efficacia non inferiore a quella del metolazone.(65, 66) L'aggiunta di un tiazidico al diuretico dell'ansa presuppone uno stretto monitoraggio non solo della pressione arteriosa sistolica, ma in particolar modo degli elettroliti (sodio e potassio possono diminuire in maniera marcata) e della funzione renale, con un probabile peggioramento di urea e creatinina. Anche la strategia di combinare un tiazidico al diuretico dell'ansa non è stata largamente testata; sono circa 300 i pazienti

arruolati in piccoli studi, la maggior parte dei quali condotti in un'epoca compresa tra il 1960 ed il 2000. (67) Questo approccio è comunque tornato di grande attualità negli ultimi anni come opzione terapeutica nei pazienti con resistenza alla terapia diuretica standard ed alcuni trial sono attualmente in corso (Tabella 3).

Fanno parte della classe dei diuretici anche gli antialdosteronici, tra cui spironolattone ed eplerenone sono quelli di maggior utilizzo. Lo studio Randomized ALdactone Evaluation Study (RALES), pubblicato nel 1999, dimostrò l'efficacia dello spironolattone nel ridurre morbilità e mortalità rispetto al placebo nei pazienti con ICC e sintomi severi (NYHA III/IV), già trattati con ACE-I e diuretici dell'ansa. (68) Nello studio EMPHASIS, che invece arruolò 2737 pazienti con ICC, con sintomi più lievi (NYHA II) ma elevati NPs (e quindi, congesti), eplerenone si dimostrò superiore al placebo nel ridurre mortalità e ricoveri per scompenso. (69) È possibile che i benefici osservati in questi trials siano anche dovuti ad una ridotta congestione come conseguenza del trattamento con antialdosteronici, anche se i potenziali effetti di questi farmaci sono molteplici. (70) Nonostante i vantaggi clinici derivanti dall'uso di questa classe di farmaci, gli antialdosteronici restano ancora prescritti in circa il 50% dei pazienti con ICC e ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (Tabella 1). Studi clinici su una nuova molecola, il finerenone, sono attualmente in corso su pazienti con ICC con comorbilità (insufficienza renale e/o diabete) per valutarne tollerabilità, efficacia e superiorità nei confronti di eplerenone. Lo studio di fase 2 ARTS-HF ha mostrato che differenti regimi terapeutici di finerenone riducono i livelli di NT-proBNP (a 90 giorni) in maniera simile all'eplerenone in pazienti ospedalizzati con ICC, ma la dose 10 → 20 mg/giorno potrebbe anche offrire ulteriori vantaggi in termini di outcome. (71) Durante l'uso di questi farmaci, il monitoraggio seriale della funzionalità renale e degli elettroliti sierici, in particolare il potassio, sono obbligatori.

Gli antagonisti della vasopressina ed in particolare il Tolvaptan, sono antagonisti selettivi del recettore V2 con azione acquaretica. Nello studio EVEREST (Efficacy of Vasopressine Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan) il tolvaptan non ha migliorato l'outcome dei pazienti tuttavia ha dimostrato molteplici benefici nel breve termine, tra cui una migliore risoluzione dei sintomi di scompenso, senza avere un impatto negativo sulla funzione renale.(72, 73) Nello studio ACTIVE in CHF (Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressine Antagonist in Congestive Heart Failure) l'uso di Tolvaptan è stato associato ad un'ottima risposta diuretica anche nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato, disfunzione renale e gravi segni di congestione.(74) Tolvaptan, rispetto a placebo, riduce in maniera sostanziale il peso corporeo e l'edema dei pazienti con ICC, aumentando i livelli di sodio nei pazienti iposodiemici.(75, 76)

Attualmente due trials clinici, il TACTICS (Targeting Acute Congestion With Tolvaptan in Congestive Heart Failure, NCT01644331) e il SECRET of CHF (Study to Evaluate Challenging Responses to Therapy in Congestive Heart Failure, NCT01584557), sono in corso per valutare l'efficacia del Tolvaptan rispettivamente nello scompenso cardiaco acuto a cronico.(77)

Di recente, alcuni autori hanno inoltre proposto l'uso combinato di diverse classi di diuretici nella cosiddetta "triple therapy". L'aggiunta di un antialdosteronico e di un antagonista della vasopressina al diuretico dell'ansa potrebbero infatti esercitare un'azione sinergica migliorando gli equilibri elettrolitici, evitando da un lato l'eccessiva perdita di sodio che porta nel lungo termine alla resistenza diuretica e dall'altro lato evitando l'eccessiva perdita di potassio, preservando la funzione renale.(78) Tale nuovo approccio dovrà essere valutato nell'ambito di trials clinici randomizzati.

Uso dei diuretici in pazienti affetti da ICC con funzione sistolica preservata.

Circa la metà dei pazienti con diagnosi di ICC presenta una frazione di eiezione del ventricolo sinistro preservata, o solo lievemente ridotta (HFpEF).(79, 80) Nessun trattamento disponibile al momento si è dimostrato utile a migliorare la sopravvivenza dei pazienti con HFpEF. I diuretici sono suggeriti dalle Linee Guida europee per il controllo dei sintomi e della congestione anche in questi pazienti.(81)

Alcuni trials, tuttavia, suggeriscono che i diuretici (dell'ansa, tiazidici o antagonisti del recettore dell'aldosterone) potrebbero avere un ruolo importante non solo nel controllo della congestione e/o dei sintomi dei pazienti con HFpEF ma, probabilmente, anche nel migliorarne l'outcome.(79) Nello studio Hong Kong, 150 pazienti con HFpEF furono randomizzati a tre differenti regimi terapeutici: diuretico (dell'ansa o tiazidico) in monoterapia, diuretico più irbesartan e diuretico più ramipril per 52 settimane. I diuretici, da soli o in combinazione, migliorarono i sintomi e qualità della vita in maniera quasi immediata rispetto al basale; il loro uso combinato con ACE-I o sartani ebbe un effetto significativo anche nel diminuire i valori di base di NPs al termine del follow-up.(82)

Due trial clinici randomizzati, anche se non propriamente condotti in pazienti con HFpEF, sono degni di nota in quest'ambito, poiché condotti su popolazioni di pazienti anziani affetti da ipertensione arteriosa, molti dei quali presumibilmente erano affetti da, o erano ad elevato rischio di sviluppare, HFpEF. Nello studio SHEP, il trattamento con clortalidone fu efficace nel ridurre eventi cardiovascolari rispetto al placebo in pazienti ipertesi di età superiore a 60 anni.(83) Nello studio HYVET, 3845 pazienti ipertesi di età maggiore di 80 anni (età media 84 anni, 60% donne) furono randomizzati a ricevere indapamide (+/- perindopril, se

necessario per raggiungere il target di pressione sistolica specificato nel trial) o placebo; l'uso di indapamide rispetto al placebo risultò in una riduzione del rischio del 64% di sviluppare scompenso cardiaco, e del 21% di mortalità per tutte le cause durante un follow-up di 1.8 anni.(84)

Risultati equivoci sono stati ottenuti con l'uso di spironolattone nei pazienti con HFpEF. Lo studio ALDO-DHF ha investigato gli effetti di spironolattone vs placebo su funzionalità cardiaca e capacità di esercizio in 422 pazienti (età media 67 anni, 52% donne) con HFpEF.(85) Dopo 12 mesi, i pazienti trattati con spironolattone ebbero pressioni di riempimento ventricolari (misurate con il rapporto E/E' all'ecocardiografia) più basse, ma spironolattone non ebbe alcun effetto sulla capacità di esercizio rispetto al placebo. Inoltre la terapia con spironolattone fu associata ad un lieve declino della funzionalità renale e dell'emoglobina. Perplessità sono state rivolte riguardo alle caratteristiche della popolazione arruolata in questo studio, in considerazione dei bassi livelli plasmatici di NT-proBNP dei pazienti in esame, e dello scarso numero di eventi avversi registrati durante il follow-up. Tutto ciò ha fatto dubitare sul fatto che i pazienti abbiano avuto o meno, HFpEF (32).

Nel più recente TOPCAT trial, circa 3000 pazienti arruolati in 6 nazioni (USA, Canada, Brasile, Argentina, Russia, Georgia) sono stati randomizzati a spironolattone vs placebo. Lo studio è stato neutro per l'endpoint primario (un composito di mortalità cardiovascolare, arresto cardiaco o ospedalizzazione per scompenso cardiaco), sebbene un'analisi secondaria abbia evidenziato profonde differenze geografiche nelle caratteristiche dei pazienti arruolati (i pazienti arruolati in America avevano più elevati livelli di NPs rispetto a coloro arruolati in Russia e Georgia), nel numero di eventi registrati (maggiore nei pazienti arruolati nel continente americano, 12 per 100 pazienti/anno, rispetto a coloro provenienti da Russia e

Georgia, 2 per 100 pazienti/anno) e differenti risposte alla terapia con spironolattone. Spironolattone era infatti efficace nel ridurre in maniera significativa, rispetto al placebo, il rischio di outcome primario (HR, 0.82; 95% CI, 0.69-0.98), di morte cardiovascolare, (HR, 0.74; 95% CI, 0.57-0.97) e di ospedalizzazione per scompenso (HR, 0.82; 95% CI, 0.67-0.99) solo nei pazienti arruolati in America, ma non in quelli arruolati in Russia o Georgia. (86, 87)

Prospettive future e conclusioni.

Un uso cauto dei diuretici può migliorare sintomi e segni di congestione nei pazienti con ICC con funzione ventricolare sinistra ridotta o preservata. Naturalmente, i diuretici dell'ansa sono dei farmaci salvavita nei pazienti ricoverati con edema polmonare acuto. Nessun diuretico dell'ansa, tuttavia, è stato mai studiato in maniera sistematica nel paziente con ICC e poco si conosce della loro efficacia e/o dei possibili effetti collaterali nella terapia a lungo termine. Considerando l'esiguo numero di eventi avversi nei pazienti con ICC liberi da congestione e la necessità di prescrivere diuretici ai pazienti con ICC sintomatici o con segni clinici dovuti al sovraccarico di fluidi, è difficile disegnare trial clinici per valutare l'effetto dei diuretici sulla mortalità.

Una misurazione più oggettiva della congestione (per esempio, mediante i natriuretici, o mediante il diametro della vena cava o della giugulare interna mediante ultrasuoni) potrebbe permettere l'identificazione di quei pazienti ad alto rischio adatti a testare differenti strategie decongestionanti, per stabilire se una dose aumentata di diuretico dell'ansa, o la combinazione tra differenti classi di diuretici, possa migliorare lo stato clinico dei pazienti stessi e, possibilmente, l'outcome.

Figura 1: Misurazione del diametro della vena giugulare interna mediante ultrasuoni. Con il paziente reclinato, con la testa ed il collo elevati a 45°, mediante una sonda lineare ad alta frequenza (10 MHz) viene identificata la vena giugulare interna. I diametri di base (alla fine dell'espiazione (1)), e durante Valsalva (2), vengono misurati così da ottenere il rapporto tra i 2 (rapporto Valsalva/base). In basso, è visualizzato un paziente con ICC e bassi livelli circolanti di NT-proBNP (alto rapporto Valsalva/base), in alto un paziente con ICC ed elevati livelli plasmatici di NT-proBNP (basso rapporto Valsalva/base).

Figura 2: Effetti negativi dei diuretici dell'ansa e possibili vantaggi del trattamento con altre classi di diuretici.

Voci bibliografiche più rilevanti

Ref. 18 – Questo studio dimostra come la distensione giugulare, valutata clinicamente, sia un potente predittore di eventi avversi nei pazienti con ICC.

Ref. 24 – Questo studio dimostra che una distesa vena cava inferiore all' ecocardiografia identifica i pazienti con ICC ad elevato rischio di outcome avverso, indipendentemente dalla frazione di eiezione del ventricolo sinistro (ridotta o preservata).

Ref. 53 – In questo studio viene dimostrato come un dispositivo impiantabile (in ventricolo destro) possa fornire importanti informazioni sui cambiamenti dell'emodinamica cardiovascolare durante modifiche al trattamento con diuretico.

Ref. 86 ed 87 – Dai risultati del TOPCAT trial emerge che la misurazione obiettiva della congestione mediante i valori plasmatici di BNP/NTproBNP è un requisito fondamentale per il disegno e la conduzione di trials con diuretici, specialmente nei pazienti con ICC a funzione ventricolare sinistra preservata.

Bibliografia

1. Damy T, Kallvikbacka-Bennett A, Zhang J, Goode K, Buga L, Hobkirk J, et al. Does the physical examination still have a role in patients with suspected heart failure? *Eur J Heart Fail.* 2011;13(12):1340-8.
2. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala AR, et al. Baseline characteristics and treatment of patients in prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail.* 2014;16(7):817-25.
3. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1173-84.
4. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):803-69.
5. Shoaib A, Waleed M, Khan S, Raza A, Zuhair M, Kassianides X, et al. Breathlessness at rest is not the dominant presentation of patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(12):1283-91.
6. Cleland JG, Carubelli V, Castiello T, Yassin A, Pellicori P, Antony R. Renal dysfunction in acute and chronic heart failure: prevalence, incidence and prognosis. *Heart Fail Rev.* 2012;17(2):133-49.
7. de Silva R, Rigby AS, Witte KK, Nikitin NP, Tin L, Goode K, et al. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;98(3):391-8.
8. Lazzarini V, Bettari L, Bugatti S, Carubelli V, Lombardi C, Metra M, et al. Can we prevent or treat renal dysfunction in acute heart failure? *Heart Fail Rev.* 2012;17(2):291-303.
9. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, et al. Is Worsening Renal Function an Ominous Prognostic Sign in Patients With Acute Heart Failure? The Role of Congestion and Its Interaction With Renal Function. *Circulation-Heart Failure.* 2012;5(1):54-62.
10. Carubelli V, Metra M, Lombardi C, Bettari L, Bugatti S, Lazzarini V, et al. Renal dysfunction in acute heart failure: epidemiology, mechanisms and assessment. *Heart Fail Rev.* 2012;17(2):271-82.
11. Oliver CM, Hunter SA, Ikeda T, Galletly DC. Junior doctor skill in the art of physical examination: a retrospective study of the medical admission note over four decades. *BMJ Open.* 2013;3(4).
12. Pellicori P, Kaur K, Clark AL. Fluid Management in Patients with Chronic Heart Failure. *Cardiac Failure Review* 2015;1(2):90-5.
13. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(5):423-33.
14. Gheorghiade M, Pang PS, Ambrosy AP, Lan G, Schmidt P, Filippatos G, et al. A comprehensive, longitudinal description of the in-hospital and post-discharge clinical, laboratory, and neurohormonal course of patients with heart failure who die or are re-hospitalized within 90 days: analysis from the EVEREST trial. *Heart Fail Rev.* 2012;17(3):485-509.
15. Metra M, Bugatti S, Bettari L, Carubelli V, Danesi R, Lazzarini V, et al. Can we improve the treatment of congestion in heart failure? *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(9):1369-79.
16. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(7):772-7.
17. Gadsboll N, Hoiland-Carlsen PF, Nielsen GG, Berning J, Brunn NE, Stage P, et al. Symptoms and signs of heart failure in patients with myocardial infarction: reproducibility and relationship to

chest X-ray, radionuclide ventriculography and right heart catheterization. *Eur Heart J*. 1989;10(11):1017-28.

18. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(8):574-81.

19. Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV, Shah MR, Miller LW, Russell SD, et al. Value of clinician assessment of hemodynamics in advanced heart failure: the ESCAPE trial. *Circ Heart Fail*. 2008;1(3):170-7.

20. Pellicori P, Clark AL. Newer technologies and jugular venous pressure. *Br J Cardiol* 2014;21:146.

21. Pellicori P, Kallvikbacka-Bennett A, Zhang J, Khaleva O, Warden J, Clark AL, et al. Revisiting a classical clinical sign: jugular venous ultrasound. *Int J Cardiol*. 2014;170(3):364-70.

22. Pellicori P, Kallvikbacka-Bennett A, Dierckx R, Zhang J, Putzu P, Cuthbert J, et al. Prognostic significance of ultrasound-assessed jugular vein distensibility in heart failure. *Heart*. 2015;101(14):1149-58.

23. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA. Relation of mean right atrial pressure to echocardiographic and Doppler parameters of right atrial and right ventricular function. *Circulation*. 1996;93(6):1160-9.

24. Pellicori P, Carubelli V, Zhang J, Castiello T, Sherwi N, Clark AL, et al. IVC diameter in patients with chronic heart failure: relationships and prognostic significance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(1):16-28.

25. Pellicori P, Hutchinson K, Clark AL, Cleland JG. Does speckle tracking really improve diagnosis and risk stratification in patients with HF with normal EF? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(14):1535.

26. Pellicori P, Kallvikbacka-Bennett A, Khaleva O, Carubelli V, Costanzo P, Castiello T, et al. Global longitudinal strain in patients with suspected heart failure and a normal ejection fraction: does it improve diagnosis and risk stratification? *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2014;30(1):69-79.

27. Pellicori P, Cleland JG. New ways to visualize and combat congestion in heart failure. *Rev Clin Esp*. 2016;216(4):202-4.

28. Platz E, Lewis EF, Uno H, Peck J, Pivetta E, Merz AA, et al. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. *Eur Heart J*. 2016;37(15):1244-51.

29. Picano E, Frassi F, Agricola E, Gligorova S, Gargani L, Mottola G. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(3):356-63.

30. Chioncel O, Collins SP, Greene SJ, Ambrosy AP, Vaduganathan M, Macarie C, et al. Natriuretic peptide-guided management in heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015.

31. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Specchia C, Brentana L, Rocca P, et al. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(8):776-86.

32. Cleland JG, Pellicori P. Defining diastolic heart failure and identifying effective therapies. *JAMA*. 2013;309(8):825-6.

33. Sherwi N, Pellicori P, Joseph AC, Buga L. Old and newer biomarkers in heart failure: from pathophysiology to clinical significance. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013;14(10):690-7.

34. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, Pfisterer M, Eurlings LW, Erntell H, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(23):1559-67.

35. Hutchinson K, Pellicori P, Dierckx R, Cleland JG, Clark AL. Remote telemonitoring for patients with heart failure: might monitoring pulmonary artery pressure become routine? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(8):1025-33.

36. Vanoli E, D'Elia E, La Rovere MT, Gronda E. Remote heart function monitoring: role of the CardiMEMS HF System. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016.

37. Marvin HM. Digitalis and Diuretics in Heart Failure with Regular Rhythm, with Especial Reference to the Importance of Etiologic Classification of Heart Disease. *J Clin Invest.* 1927;3(3):521-39.
38. Adamson PB, Magalski A, Braunschweig F, Bohm M, Reynolds D, Steinhaus D, et al. Ongoing right ventricular hemodynamics in heart failure: clinical value of measurements derived from an implantable monitoring system. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(4):565-71.
39. Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation.* 2007;116(14):1549-54.
40. Jaarsma T, van Veldhuisen DJ. When, how and where should we "coach" patients with heart failure: the COACH results in perspective. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(4):331-3.
41. Stevenson LW, Zile M, Bennett TD, Kueffer FJ, Jessup ML, Adamson P, et al. Chronic ambulatory intracardiac pressures and future heart failure events. *Circ Heart Fail.* 2010;3(5):580-7.
42. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, Ball J, Lewinter C, Cullington D, et al. Structured telephone support or telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(8):CD007228.
43. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J.* 1987;57(1):17-22.
44. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, Olivari MT, Levine TB, Cohn JN. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med.* 1985;103(1):1-6.
45. ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AA. Diuretic response in acute heart failure-pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(3):184-92.
46. Wilson JR, Reichel N, Dunkman WB, Goldberg S. Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man. *Am J Med.* 1981;70(2):234-9.
47. Patterson JH, Adams KF, Jr., Applefeld MM, Corder CN, Masse BR. Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Torsemide Investigators Group. *Pharmacotherapy.* 1994;14(5):514-21.
48. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD003838.
49. Ahmed A, Husain A, Love TE, Gambassi G, Dell'Italia LJ, Francis GS, et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J.* 2006;27(12):1431-9.
50. Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E, et al. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(4):705-8.
51. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, Belkin RN, Carson PE, Cropp AB, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J.* 2002;144(1):31-8.
52. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;97(12):1759-64.
53. Braunschweig F, Linde C, Eriksson MJ, Hofman-Bang C, Ryden L. Continuous haemodynamic monitoring during withdrawal of diuretics in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2002;23(1):59-69.
54. Walma EP, Hoes AW, van Dooren C, Prins A, van der Does E. Withdrawal of long-term diuretic medication in elderly patients: a double blind randomised trial. *BMJ.* 1997;315(7106):464-8.
55. Grinstead WC, Francis MJ, Marks GF, Tawa CB, Zoghbi WA, Young JB. Discontinuation of chronic diuretic therapy in stable congestive heart failure secondary to coronary artery disease or to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1994;73(12):881-6.
56. Galve E, Mallol A, Catalan R, Palet J, Mendez S, Nieto E, et al. Clinical and neurohumoral consequences of diuretic withdrawal in patients with chronic, stabilized heart failure and systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(5):892-8.

57. Gupta S, Waywell C, Gandhi N, Clayton N, Keevil B, Clark AL, et al. The effects of adding torasemide to standard therapy on peak oxygen consumption, natriuretic peptides, and quality of life in patients with compensated left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(7):746-52.
58. Lopez B, Gonzalez A, Beaumont J, Querejeta R, Larman M, Diez J. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(9):859-67.
59. Buggey J, Mentz RJ, Pitt B, Eisenstein EL, Anstrom KJ, Velazquez EJ, et al. A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *Am Heart J*. 2015;169(3):323-33.
60. Cosin J, Diez J, investigators T. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):507-13.
61. Mentz RJ, Buggey J, Fiuzat M, Ersboll MK, Schulte PJ, DeVore AD, et al. Torsemide versus furosemide in heart failure patients: insights from Duke University Hospital. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;65(5):438-43.
62. Mentz RJ, Velazquez EJ, Metra M, McKendry C, Chiswell K, Fiuzat M, et al. Comparative effectiveness of torsemide versus furosemide in heart failure patients: insights from the PROTECT trial. *Future Cardiol*. 2015;11(5):585-95.
63. Mentz RJ, Hasselblad V, DeVore AD, Metra M, Voors AA, Armstrong PW, et al. Torsemide Versus Furosemide in Patients With Acute Heart Failure (from the ASCEND-HF Trial). *Am J Cardiol*. 2016;117(3):404-11.
64. Dettli L, Spring P. Therapy with combinations of diuretic agents: comparative studies. *Ann N Y Acad Sci*. 1966;139(2):471-80.
65. Kiyngi A, Field MJ, Pawsey CC, Yiannikas J, Lawrence JR, Arter WJ. Metolazone in treatment of severe refractory congestive cardiac failure. *Lancet*. 1990;335(8680):29-31.
66. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J*. 1994;71(2):146-50.
67. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(19):1527-34.
68. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17.
69. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21.
70. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1228-33.
71. Filippatos G, Anker SD, Bohm M, Gheorghiade M, Kober L, Krum H, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2016.
72. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007;297(12):1319-31.
73. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA*. 2007;297(12):1332-43.
74. Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, Adams KF, Elkayam U, Barbagelata A, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(16):1963-71.
75. Gheorghiade M, Niazi I, Ouyang J, Czerwiec F, Kambayashi J, Zampino M, et al. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation*. 2003;107(21):2690-6.

76. Udelson JE, Bilsker M, Hauptman PJ, Sequeira R, Thomas I, O'Brien T, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tolvaptan monotherapy compared to furosemide and the combination of tolvaptan and furosemide in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail.* 2011;17(12):973-81.
77. Felker GM, Mentz RJ, Adams KF, Cole RT, Egnaczyk GF, Patel CB, et al. Tolvaptan in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure: Rationale and Design of the TACTICS and the SECRET of CHF Trials. *Circ Heart Fail.* 2015;8(5):997-1005.
78. Vaduganathan M, Mentz RJ, Greene SJ, Senni M, Sato N, Nodari S, et al. Combination decongestion therapy in hospitalized heart failure: loop diuretics, mineralocorticoid receptor antagonists and vasopressin antagonists. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(7):799-809.
79. Pellicori P, Cleland JG. Update on management of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Opin Cardiol.* 2015.
80. Pellicori P, Cleland JG. Heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Med (Lond).* 2014;14 Suppl 6:s22-8.
81. Cleland JG, Pellicori P, Dierckx R. Clinical trials in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Heart Fail Clin.* 2014;10(3):511-23.
82. Yip GW, Wang M, Wang T, Chan S, Fung JW, Yeung L, et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart.* 2008;94(5):573-80.
83. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1991;265(24):3255-64.
84. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887-98.
85. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309(8):781-91.
86. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1383-92.
87. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation.* 2015;131(1):34-42.
88. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004
89. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376(9744):875-85
90. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363(25):2385-95
91. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2009;374(9704):1840-8
92. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003;362(9386):767-71
93. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293-302

94. McMurray JJ, Carson PE, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Ptaszynska A, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(2):149-56
95. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362(9386):777-81
96. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006;27(19):2338-45
97. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation.* 2006;114(5):397-403
98. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2010;12(10):1076-84
99. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiade M, Heywood JT, et al. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF). *Circulation.* 2010;122(6):585-96
100. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Buch P, et al. Persistent use of evidence-based pharmacotherapy in heart failure is associated with improved outcomes. *Circulation.* 2007;116(7):737-44.

Tabella 1: Utilizzo di diuretici ed antialdosteronici nei principali studi clinici e registri in pazienti con scompenso cardiac cronico

Studio	Numero di pazienti	ARA	Diuretico
Trials in HFrEF			
PARADIGM-HF (88), 2014	8442	60%	80%
Emphasis-HF (69), 2011	2737	-	85%
SHIFT (89), 2010	6505	60%	84%
RAFT (90), 2010	1798	42%	84%
HEAAL (91), 2009	3834	38%	77%
CHARM-A (92), 2003	2548	17%	90%
SOLVD (93), 1991	2569	-	85%
Trials in HFpEF			
TOPCAT (86), 2014	3445	-	82%
I-PRESERVE (94), 2008	4133	15%	83% (52 ansa/38 tiazidico)
CHARM-P (95), 2003	3023	12%	75% (63 ansa/14 tiazidico)
PEP-CHF (96), 2006	850	10%	100% (46 ansa/55 tiazidico)
DIG-PEF (97), 2006	988	8%	76%
Registri			
Maggioni (3), 2011-2013	7041	67% HFrEF 41% HFpEF	84% HFrEF 79% HFpEF
Maggioni (98), 2009-2010	3226	44%	83%
Fonarow (99), 2005-2009	15177	34% (62% a due anni)	-
Gislason (100), 1995-2004	107092	19%	81%

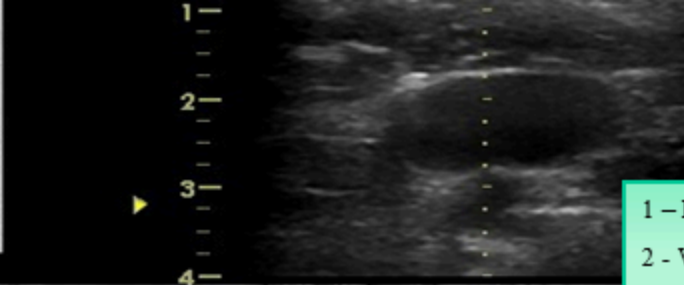
Abbreviazioni: ARA: antagonisti del recettore dell'aldosterone, HFrEF : scompenso cardiaco a funzione ventricolare ridotta; HFpEF: scompenso cardiaco a funzione ventricolare preservata.

Benefici	Svantaggi	Effetti collaterali
Efficacia sui sintomi	Difficoltà nel quantificare il dosaggio ottimale	Disturbi elettrolitici (ipokaliemia, iponatremia, ipomagneemia)
Riduzione/risoluzione dei segni di congestione	Resistenza diuretica Attivazione sistema renina-angiotensina	Ipotensione ortostatica (specialmente nei pazienti anziani)
Riduzione dei livelli di peptidi natriuretici	Rischio di ipovolemia relativa	Alcalosi metabolica Dislipidemia Iperuricemia
Rapida risposta al trattamento	Elevato numero di eventi avversi nei pazienti trattati con alte dosi	Peggioramento della funzione renale
Basso costo	Necessità di più somministrazioni giornaliere per evitare l'effetto "rebound" (?)	Minzione frequente Ototossicità (raro)

Tabella 2: Effetti dei diuretici dell'ansa

ClinicalTrials.gov Identifier	Obiettivo principale
NCT01942109	Confrontare gli effetti di Torasemide vs Furosemide su parametri emodinamici e rimodellamento cardiaco.
NCT02689180	Valutare i rischi ed i benefici derivanti dall'interruzione di terapia diuretica in pazienti con ICC senza congestione clinica.
NCT02288819	Valutare se il rapporto urinario Sodio/Creatinina predice il successo di una terapia di riduzione dei diuretici dell'ansa.
NCT01962688	Valutare se la terapia diuretica guidata dalla misurazione del diametro della vena cava inferiore previene i ricoveri ospedalieri per scompenso.
NCT02721511	Valutare la sicurezza e l'efficacia di furosemide somministrata per via sottocutanea.
NCT02350725	Confrontare i parametri di farmacodinamica e farmacocinetica di differenti formulazioni di furosemide, somministrate per via orale o sottocutanea.
NCT02329834	Confrontare i parametri di farmacocinetica e biodisponibilit� di differenti formulazioni di furosemide, somministrate per via endovenosa o sottocutanea.
NCT01647932	Valutare se la combinazione diuretico dell'ansa/tiazidico sia piu' efficace rispetto al singolo uso di diuretico dell'ansa in pazienti con resistenza ai diuretici.
NCT01973335	Valutare la combinazione di acetazolamide e spironolactone con diuretico dell'ansa in pazienti ad elevato rischio di resistenza ai diuretici.

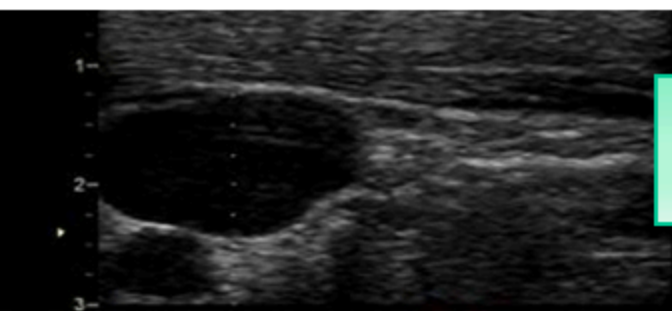
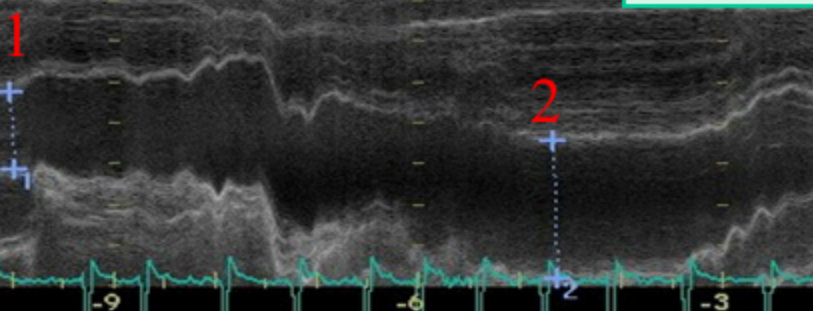
Tabella 3: Trials al momento in corso sui diuretici.



1 - Base: 0.9 cm

2 - Valsalva :1.7 cm

Rapporto (Valsalva/Base) = 1.9



1 - Base: 0.2 cm

2 - Valsalva :1.2 cm

Rapporto (Valsalva/Base) = 6

